

Original Article

อัตราการรอดชีวิตและปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิต ของทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อยมากในโรงพยาบาลนครนายก

ดวงกมล เจริญเกษมวิทย์*

กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลนครนายก

* Corresponding author: charoenkasemwit_duang@hotmail.com**บทคัดย่อ**

การวิจัยนี้ เป็นการศึกษาเป็นแบบย้อนหลัง เก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอก และเวชระเบียนผู้ป่วยใน รวมทั้งรวบรวมข้อมูลจากใบย่อกล็ดของมารดา ของทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อยมาก ($\leq 1,500$ กรัม) ที่คลอดในโรงพยาบาลนครนายก และที่ส่งตัวมาจากโรงพยาบาลชุมชนในจังหวัดนครนายกตั้งแต่ 1 ตุลาคม 2547 ถึง 30 กันยายน 2550 มีวัตถุประสงค์ เพื่อหาอัตราการรอดชีวิตและปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเสียชีวิตในทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อยมาก ($<1,500$ กรัม) ในกลุ่มประชากรทั้งหมด 41 คน ผลการศึกษา พบว่า ทารกที่ศึกษามีทั้งหมด 41 ราย มีอัตราการรอดชีวิต 70.7% (29/41) ทารกน้ำหนักต่ำกว่า 1,000 กรัม มีอยู่ 2 ใน 8 ราย ที่มีชีวิตอยู่จนกระทั่งจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล สาเหตุการเสียชีวิต คือ respiratory distress syndrome (39.4%) necrotizing enterocolitis (8.3%) shock (8.3%), sepsis (41.7%) pneumothorax (8.3%) ปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเสียชีวิตที่มีความสำคัญทางสถิติวิเคราะห์โดยใช้ multiple logistic regression ได้แก่ น้ำหนักน้อยกว่า 750 กรัม (OR = 2.17; 95%CI = 1.64 - 2.87) อายุครรภ์ ≤ 28 สัปดาห์ (OR = 2.19; 95% CI = 1.67 - 2.88) คะแนน Apgar ที่ 1 นาที ≤ 5 (OR = 5.12; 95% CI = 2.31 - 13.45) คะแนน Apgar ที่ 5 นาที ≤ 5 (OR = 2.02; 95% CI = 1.09 - 7.48) การส่งต่อมาจากโรงพยาบาลอื่น (OR = 2.51; 95% CI = 1.09 - 2.08) อุณหภูมิร่างกายแรกรับต่ำ (OR = 2.18; 95% CI = 1.51 - 3.13) การมีเลือดออกก่อนคลอดในมารดา (OR = 3.80; 95% CI = 1.45 - 8.47) respiratory distress syndrome (OR = 3.54; 95% CI = 1.57 - 4.15) ละการใส่เครื่องช่วยหายใจ (OR = 2.12; 95% CI = 1.42 - 3.16) โดยสรุป อัตราการรอดชีวิตของทารกน้ำหนักแรกเกิดน้อยมากในการศึกษานี้ต่ำกว่าการศึกษานางแห่ง ปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเสียชีวิตคือ น้ำหนักแรกคลอด, อายุครรภ์, Apgar score, การส่งต่อมาจากโรงพยาบาลอื่น, อุณหภูมิร่างกายแรกรับต่ำ, การมีเลือดออกก่อนคลอดในมารดา, ภาวะ respiratory distress syndrome และการใส่เครื่องช่วยหายใจ

Key Words: low birth weight, respiratory distress syndrome, death*Thai Pharm Health Sci J 2008;3(1):87-96[§]***บทนำ**

ทารกแรกเกิดน้ำหนักตัวน้อยมาก (very low birth weight; VLBW) ซึ่งน้ำหนักน้อยกว่า 1,500 กรัม เป็นกลุ่มทารกที่มีอัตราการตายสูงมาก^{1,2} เป็นกลุ่มที่ต้องดูแลเป็นพิเศษ และใช้ทรัพยากรซึ่งได้แก่ เครื่องมือ เวลา และบุคลากรทางการแพทย์จำนวนมาก ทารกมีภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ซึ่งมีผลต่อเนื่องต่อการเจริญเติบโตและพัฒนาการระยะยาว³⁻⁵ ทารกเหล่านี้จำเป็นต้องอยู่ในโรงพยาบาลนาน^{6,7} เพิ่ม

ค่าใช้จ่ายของการรักษาที่เกิดจากภาวะแทรกซ้อนที่อาจทำให้เกิดความพิการ เช่น โรคจอประสาทตาผิดปกติในทารกเกิดก่อนกำหนด (retinopathy of prematurity) หรือสูญเสียชีวิตจากโรคแทรกซ้อนต่าง ๆ เช่น sepsis การดูแลทารกแรกเกิดที่น้ำหนักน้อยมากต้องการการดูแลเฉพาะ⁸⁻¹⁰ ปัจจุบันมีความก้าวหน้าในการดูแลทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อยมากเหล่านี้ ทำให้อัตราการตายลดลงอย่างมาก¹¹ โดยการใช้ยา surfactant ก่อนคลอดและการใช้สารลดแรงตึงผิว (surfactant)¹² ได้มีการศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงและอัตราการเสียชีวิตของทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อยในหลายประเทศ¹²⁻¹⁴

[§] 13th year of Srinakharinwirot Journal of Pharmaceutical Science

เพื่อติดตามประสิทธิภาพของการรักษา รวมถึงระบบการดูแล ตั้งแต่ก่อนคลอดถึงหลังคลอด¹⁵ แต่สำหรับประเทศไทยซึ่งเป็นประเทศที่กำลังพัฒนา มีข้อจำกัดในแง่ทรัพยากร บุคลากร และเทคโนโลยี การดูแลทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อยมากจึงควรสร้างวิธีการจัดการอย่างเหมาะสม

โรงพยาบาลนครนายกเป็นโรงพยาบาลระดับทุติยภูมิ ซึ่งรับการส่งต่อผู้ป่วยจากโรงพยาบาลชุมชนต่าง ๆ ในระยะ 2 - 3 ปีมานี้ ทารกแรกเกิดน้ำหนักตัวน้อยมากมีจำนวนมากขึ้นตามลำดับ ทำให้พบปัญหาในกระบวนการดูแลรักษาและการบริการหลายประการ และที่ผ่านมายังไม่มีการศึกษาถึงผลลัพธ์ของการดูแลทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อยมากในโรงพยาบาลนครนายก ดังนั้น ผู้วิจัยจึงศึกษาอัตราการรอดชีวิตและปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่ออัตราการตายของทารกกลุ่มนี้ เพื่อนำมาปรับปรุงคุณภาพของการรักษาพยาบาลให้ดีขึ้นและเหมาะสมกับสถานการณ์ปัจจุบัน

วิธีการศึกษา

รูปแบบการศึกษาเป็นแบบย้อนหลัง (retrospective study) โดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอกและเวชระเบียนผู้ป่วยใน รวมทั้งรวบรวมข้อมูลจากใบยอดคลอดของมารดาของทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อยมาก (< 1,500 กรัม) ที่คลอดในโรงพยาบาลนครนายก และที่ส่งตัวมาจากโรงพยาบาลชุมชนในจังหวัดนครนายกตั้งแต่ 1 ตุลาคม 2547 ถึง 30 กันยายน 2550 จำนวน 41 คน โดยศึกษาตัวแปรที่อาจสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตและเสียชีวิตของทารกน้ำหนักแรกเกิดน้อยมากดังนี้ เพศ การมีครรภ์แฝด Apgar score ที่ 1 และ 5 นาที วิธีการคลอด คือ คลอดโดยวิธีการผ่าตัดหน้าท้อง (caesarian section) หรือคลอดปกติ (vaginal delivery) การที่มารดาได้รับ complete antenatal steroid ก่อนคลอด ภาวะแทรกซ้อนในมารดา การมีภาวะ initial hypoglycemia ภาวะ small for gestational age (SGA) การฝากครรภ์ที่โรงพยาบาลนครนายก การส่งต่อมาจากโรงพยาบาลอื่น การคลอดก่อนถึงโรงพยาบาล การมีภาวะ initial hypothermia การใช้เครื่องช่วยหายใจ น้ำหนักทารกแรกเกิด อายุครรภ์ โรค หรือภาวะที่ทารกเป็น ได้แก่ respiratory distress syndrome (RDS), shock, sepsis, pneumothorax, pneumonia, necrotizing enterocolitis, apnea, patent ductus arteriosus และโรคปอดเรื้อรังในทารกชนิด bronchopulmonary dysplasia (BPD) นอกจากนี้ ยังบันทึกข้อมูลอายุมารดา จำนวนครรภ์ (maternal gravidarum) จำนวนครั้งของการ

คลอดมีชีพ (maternal parity) และท้ายที่สุด การมีภาวะน้ำเดินก่อนเจ็บครรภ์ (premature rupture of membranes; PROM)

ทั้งนี้ ในการศึกษาให้ความหมายของสภาวะต่าง ๆ ดังนี้ very low birth weight (VLBW) หมายถึง น้ำหนักแรกคลอดน้อยกว่า 1,500 กรัม extremely low birth weight (ELBW) หมายถึงน้ำหนักแรกคลอดต่ำกว่า 1,000 กรัม อายุครรภ์ (gestational age; GA) หมายถึง อายุครรภ์ประเมินจาก Ballard's score¹⁷ โดยแพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วย ภาวะ small for gestational age (SGA) หมายถึง น้ำหนักแรกเกิดเทียบกับอายุครรภ์ต่ำกว่า 10 เปอร์เซนต์ไทม์¹⁸ ภาวะ initial hypoglycemia หมายถึง ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำแรกรับ < 40 mg% โดยวัดภายใน 2 ชั่วโมงหลังคลอดด้วยวิธี Dextrostrip (DTX) ภาวะ respiratory distress syndrome (RDS) หมายถึง ภาวะปอดเจริญเติบโตไม่เต็มที่ ในเด็กคลอดก่อนกำหนด ต้องได้รับการวินิจฉัยจากอาการทางคลินิกและผลการตรวจทางรังสี¹⁹ ภาวะ initial hypothermia หมายถึง อุณหภูมิร่างกายแรกรับน้อยกว่า 36.5 °C ด้วยการวัดทางทวารหนัก สำหรับภาวะ patent ductus arteriosus นั้น วินิจฉัยจากอาการทางคลินิก และการได้รับการรักษาด้วยยา indomethacin โรคปอดเรื้อรังในทารกชนิด bronchopulmonary dysplasia (BPD) วินิจฉัยจากการที่ทารกยังต้องพึ่งออกซิเจนเมื่ออายุครบ 10 วันแล้ว²⁰ ส่วนการให้ complete antenatal steroid หมายถึง มารดาได้รับ dexamethasone อย่างน้อย 2 dose หรือมากกว่า โดยการให้ครั้งสุดท้ายเสร็จสิ้นอย่างน้อย 12 ชั่วโมงก่อนคลอด ภาวะ necrotizing enterocolitis (NEC) หมายถึง ผื่นลำไส้อักเสบติดเชื้อวินิจฉัยตาม Bell's criteria²¹ และสำหรับสาเหตุการเสียชีวิตอาจการลงความเห็นของแพทย์ผู้ดูแล สำหรับ Trisomy 18 (Edwards syndrome) หมายถึง ความพิการแต่กำเนิดอันเนื่องจากโครโมโซมที่ 18 ผิดปกติ ส่วน retinopathy of prematurity หมายถึง เส้นเลือดที่เรตินาของตาเจริญเติบโตไม่เต็มที่ในเด็กคลอดก่อนกำหนด ความผิดปกติแบบ anencephaly หมายถึง ภาวะไม่มีกะโหลกศีรษะ ส่วน pneumothorax หมายถึง การมีลมในช่องปอด และ hyperbilirubinemia หมายถึง ภาวะตัวเหลืองในเด็กแรกเกิด

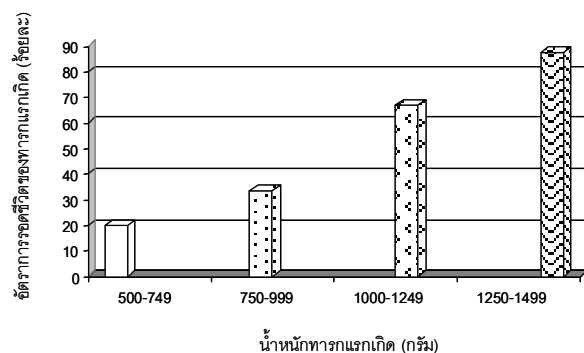
การวิเคราะห์ทางสถิติ

นำเสนอผลการวิจัยโดยสถิติเชิงพรรณนาและทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรด้วยสถิติ Chi-square test หรือ Fisher's exact test ตามความเหมาะสม ทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างการเสียชีวิตของทารกกับตัวแปรอิสระต่าง ๆ พร้อมกัน โดยการทดสอบความถดถอยโลจิสติกเชิง

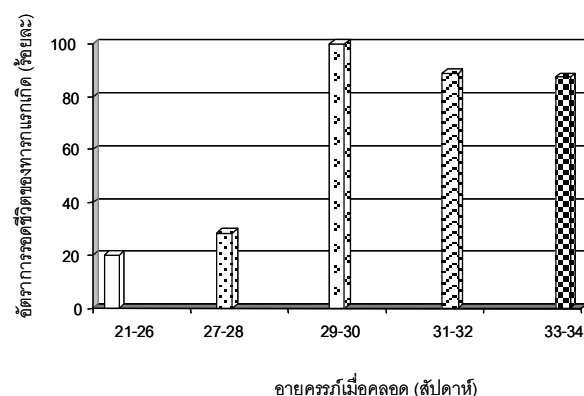
พหุคูณ (multiple logistic regression) โดยกำหนดระดับนัยสำคัญที่ความเชื่อมั่นร้อยละ 95

ผลการวิจัย

ตลอดระยะเวลา 3 ปีที่ทำการศึกษา มีทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อยมาก (VLBW) ทั้งหมด 45 ราย แยกออกจากการศึกษา 4 ราย เนื่องจากมีความผิดปกติแต่กำเนิด คือ anencephaly 2 ราย Trisomy 18 จำนวน 1 ราย severe congenital heart disease 1 ราย เหลือจำนวนทารกที่ทำการศึกษา ที่เหลือ 41 ราย เป็น เพศชาย 18 ราย (ร้อยละ 43.9) เพศหญิง 23 ราย (ร้อยละ 56.1) อัตรารอดชีวิตโดยรวมเป็น 29 ราย (ร้อยละ 70.7) เพศชายรอดชีวิต 10 ราย คิดเป็นอัตรารอดชีวิตร้อยละ 34.4 เพศหญิงรอดชีวิต 19 ราย คิดเป็นอัตรารอดชีวิตร้อยละ 65.6 ทั้งนี้ พบว่าอัตราการรอดชีวิตของทารกเพิ่มขึ้นตามน้ำหนักแรกเกิดและอายุครรภ์เมื่อคลอดที่เพิ่มขึ้นดังแสดงในรูปที่ 1 และ 2



รูปที่ 1 อัตราการรอดชีวิตของทารกแรกเกิดจำแนกตามน้ำหนักแรกเกิด



รูปที่ 2 อัตราการรอดชีวิตของทารกแรกเกิดจำแนกตามอายุครรภ์เมื่อคลอด

ลักษณะทางคลินิกของทารกแรกเกิดเหล่านี้แสดงในตารางที่ 1 พบว่าน้ำหนักเฉลี่ยของทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อยมากเหล่านี้เป็น 1,243 กรัม เด็กเหล่านี้คลอดเมื่ออายุครรภ์เฉลี่ย ที่ 30 สัปดาห์ มีคะแนน Apgar 1 นาที โดยเฉลี่ย 6.24 และสูงขึ้นเป็น 8.05 ที่ 5 นาที อุณหภูมิเฉลี่ยต่ำกว่า 36.5 องศาเซลเซียส (เฉลี่ย 35.8) มารดามีอายุเฉลี่ย 27.7 ปี ส่วนมากเป็นการตั้งครรภ์ครั้งที่ 2 พบว่า PROM เป็นเวลาเฉลี่ย 38.0 ชั่วโมง และต้องใช้เครื่องช่วยหายใจโดยเฉลี่ย 7 วัน

ตารางที่ 1 ลักษณะทางคลินิกของทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อยมาก (41 ราย)

ลักษณะทั่วไป	\bar{x}	S.D.	Min.	Max.
Birth weight (gms)	1,243.61	269.58	700	1,500
Gastational age (wks)	30.2	3.13	20	34
Apgar score ที่ 1 นาที	6.24	2.27	2	9
Apgar score ที่ 5 นาที	8.05	1.98	2	10
Initial temperature ($^{\circ}$ C)	35.8	1.6	28.8	37.2
Maternal age (years)	27.7	6.43	15	43
Maternal gravidarum	2.07	1.03	1	4
	median = 2			
Maternal parity	0.08	0.93	0	3
	median = 0			
Initial Hct (%)	51.78	8.75	36	75
Initial DTX (mg%)	68.78	43.8	23	230
PROM (hrs.)	38.0	22.7	14	72
Days on mechanical respirator	7.37	14.22	1	63

หมายเหตุ: \bar{x} = ค่าเฉลี่ย; SD= ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

จากตารางที่ 2 แสดงว่า พบภาวะ respiratory distress syndrome (RDS) ในทารกทั้ง 12 รายที่เสียชีวิต ตามด้วยภาวะ sepsis และพบว่าทารกที่มีภาวะ pneumothorax , shock และ NEC ซึ่งเป็น สาเหตุการตายอย่างเฉียบพลันนั้น ถึงแม้จะมีจำนวนน้อย แต่จะเสียชีวิตเร็วกว่าทารกที่มีภาวะ RDS หรือ sepsis

จากตารางที่ 3 แสดงให้เห็นว่าอัตราทารกที่เกิดจากมารดาที่มีภาวะแทรกซ้อนคือการ ตกเลือดก่อนคลอด มีจำนวนมากเป็นอันดับแรกคือ 15 ราย เสียชีวิต 7 ราย รองลงมาคือ ติดเชื้อในน้ำคร่ำ มี 7 ราย เสียชีวิต 1 ราย

ตารางที่ 2 สาเหตุการตายของทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อยมาก
จำแนกตามเวลาที่มีชีวิตอยู่ (ตายทั้งสิ้น 12 ราย)

สาเหตุการตาย	จำนวนที่เสียชีวิตตาม ระยะเวลาที่มีชีวิตอยู่			ร้อยละ
	(N = 12)			
	1 - 7 วัน	8 - 28 วัน	> 28 วัน	
Respiratory distress syndrome	10	1	1	100
Necrotizing enterocolitis	1	0	0	8.3
Shock	1	0	0	8.3
Sepsis	2	3	0	41.7
Pneumothorax	1	0	0	8.3
รวม (ร้อยละ)	15 (75.0)	4(20.0)	1 (5.0)	

ตารางที่ 3 จำนวนทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อยมากที่รอดและ
เสียชีวิตจำแนกตามภาวะแทรกซ้อนในมารดา

ภาวะแทรกซ้อน ในมารดา	จำนวนทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อยมาก ที่รอดและเสียชีวิต			
	รอดชีวิต (N = 29)		เสียชีวิต (N = 12)	
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ
เลือดออกก่อนคลอด	8	27.6	7	58.3
ความดันโลหิตสูง	4	13.8	2	16.7
ติดเชื้อในน้ำคร่ำ	6	20.7	1	8.3
รวม	18	62.1	10	83.3

จากตารางที่ 4 แสดงให้เห็นว่าทารกที่มี Apgar score ที่ 1
นาที่ ≤ 5 ที่ต้องการการช่วยชีวิต มีถึง 12 ราย ในจำนวน 41
ราย และเสียชีวิตถึง 6 ราย ส่วนทารกที่มี Apgar score ที่ 5
นาที่ ≤ 5 ที่ต้องการการช่วยชีวิต มี 3 ราย เสียชีวิต 2 ราย

ตารางที่ 4 จำนวนทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อยมากที่รอดและ
เสียชีวิตจำแนกตาม birth asphyxia apgar score
ที่ 1 และที่ 5 นาที่

ค่า Apgar score	จำนวนทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อยมาก ที่รอดและเสียชีวิต			
	รอดชีวิต (N = 29)		เสียชีวิต (N = 12)	
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ
Apgar score ที่ 1 นาที่				
0-3	1	3.4	1	8.3
4-5	5	17.2	5	41.7
6-7	5	17.2	4	33.3
รวม	11	37.8	10	83.3
Apgar score ที่ 5 นาที่				
0-3	1	3.4	1	8.3
4-5	0	0.0	1	8.3
6-7	7	24.1	8	66.7
รวม	8	27.5	10	83.3

จากตารางที่ 5 แสดงให้เห็นว่าของทารกแรกเกิดน้ำหนัก
น้อยมากจำนวน 41 มีภาวะ hyperbilirubinemia 27 ราย
ต้องการทำ blood exchange 3 ราย แต่ในรายที่ทำ blood
exchange ไม่มีผู้ใดเสียชีวิต

ตารางที่ 5 จำนวนทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อยมากที่รอดและ
เสียชีวิตจำแนกตามภาวะ hyperbilirubinemia

ภาวะ hyperbilirubinemia	จำนวนทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อยมาก ที่รอดและเสียชีวิต			
	รอดชีวิต (N = 29)		เสียชีวิต (N = 12)	
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ
Phototherapy	19	65.5	5	41.7
Blood exchange	3	10.3	0	0.0
รวม	22	75.8	5	41.7

จากการวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงต่อการรอดชีวิตและเสียชีวิตของทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อยมาก พบหลายปัจจัยที่สัมพันธ์กับการรอดหรือเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ $P < 0.05$ ได้แก่ Apgar score ที่ 1 นาที Apgar score ที่ 5 นาที

การส่งต่อผู้ป่วย การเกิดภาวะ hypothermia (body temperature < 36.5) การเกิดภาวะ RDS น้ำหนักทารกแรกเกิด อายุครรภ์ initial temperature และ การใช้ mechanical ventilator (ตารางที่ 6)

ตารางที่ 6 ปัจจัยเสี่ยงต่อการรอดชีวิตและเสียชีวิตของทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อยมาก (41 ราย)

ลักษณะของทารก	รอดชีวิต (N = 29)		เสียชีวิต (N = 12)		P-value (χ^2 test)
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	
เพศ					0.07
ชาย	10	55.5	8	44.5	
หญิง	19	82.6	4	17.4	
ครรภ์แฝด					0.31
แฝด	1	50	1	50	
ไม่แฝด	28	71.8	11	28.2	
Apgar score ที่ 1 นาที					0.04*
≤ 5	6	50	6	50	
> 5	23	79.3	6	20.7	
Apgar score ที่ 5 นาที					0.03*
≤ 5	1	33.3	2	66.7	
> 5	28	73.7	10	26.3	
การคลอด					0.44
การผ่าตัดออกทางหน้าท้อง	14	82.4	3	17.6	
คลอดปกติ	15	62.5	9	37.5	
มารดาได้รับ steroid					0.35
ได้รับ 2 dose	4	100	0	0	
ไม่ได้รับ steroid	25	67.6	12	32.4	
ภาวะแทรกซ้อนของมารดา					0.49
มีภาวะแทรกซ้อน	18	67.4	10	32.6	
ไม่มีภาวะแทรกซ้อน	11	84.6	2	15.4	
ลักษณะของทารก					0.17
SGA (เล็กกว่าปกติ)	28	77.8	8	22.2	
AGA (ปกติ)	1	20	4	80	
การฝากครรภ์					0.27
ที่ ร.พ. นครนายก	17	58.6	4	33.3	
ที่อื่น	12	60	8	40	
การส่งต่อ (Referral)					0.02*
ส่งต่อมาจากโรงพยาบาลอื่น	3	50	3	50	
ไม่ได้ส่งต่อมาจากโรงพยาบาลอื่น	29	76.3	9	23.7	
Initial hypoglycemia					0.67
DTX ≤ 40	6	17.2	2	16.7	
DTX > 40	23	69.7	10	30.3	
Initial hypothermia					< 0.01*
เกิด (BT ≤ 36.5)	18	60	12	40	
ไม่เกิด (BT > 36.5)	11	100	0	0	
Respiratory distress syndrome					0.03*
เป็น	20	62.5	12	37.5	
ไม่เป็น	9	100	0	0	
ภาวะซีด					0.42
ซีด	5	12.2	1	8.3	
ไม่ซีด	24	68.6	11	31.4	

(ต่อ)

ตารางที่ 6 ปัจจัยเสี่ยงต่อการรอดชีวิตและเสียชีวิตของทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อยมาก (41 ราย) (ต่อ)

ลักษณะของทารก	รอดชีวิต (N = 29)		เสียชีวิต (N = 12)		P-value (χ^2 test)
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	
โรคที่เกิดร่วมในทารก					0.56
Sepsis	8	57.1	6	42.9	
Pneumothorax	3	75	1	25	
NEC	3	75	1	25	
Apnea	9	90	1	1	
โรคปอดเรื้อรัง (BPD)	2	66.7	1	33.3	
Pneumonia	2	66.7	1	33.3	
PDA	2	66.7	1	33.3	
น้ำหนักแรกคลอด (กรัม)					0.02*
500 - 749	1	20	4	80	
750 - 999	1	33.3	2	66.7	
1000 - 1249	6	66.7	3	33.3	
1250 - 1499	21	87.5	3	12.5	
อายุครรภ์เมื่อคลอด (สัปดาห์)					0.03*
21 - 26	1	20	4	80	
27 - 28	2	28.6	5	71.4	
29 - 30	4	100	0	0	
31 - 32	8	88.9	1	11.1	
33 - 34	14	87.5	2	12.5	
อายุมารดา (ปี)					0.34
≤ 15	1	100	0	0	
16 - 20	7	77.8	1	22.2	
21 - 25	2	40	3	60	
26 - 30	10	71.4	4	28.6	
31 - 35	7	70	3	30	
36 - 40	1	50	1	50	
41 - 45	1	100	0	0	
Maternal gravidarum					0.68
1	12	80	3	20	
2	8	61.5	5	38.5	
3	7	77.8	1	22.2	
4	2	40	3	60	
Maternal parity					0.42
0	15	78.9	4	21.1	
1	8	57.1	6	42.9	
2	4	80	1	20	
3	2	66.7	1	33.3	
จำนวนวันที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ					0.02*
≤ 20	12	36.4	11	63.6	
21 - 40	1	100	0	0	
> 40	1	50	1	50	
PROM (ชั่วโมง)					0.45
12 ชั่วโมง	0	0	1	100	
24 ชั่วโมง	2	66.7	1	33.3	
36 ชั่วโมง	0	0	1	100	
48 ชั่วโมง	1	100	0	0	
72 ชั่วโมง	1	100	0	0	
Hematocrit แรกรับ (%)					0.34
30 - 40	1	50	1	50	
41 - 50	10	55.6	8	44.4	
51 - 60	14	93.3	1	6.7	
61 - 70	4	80	1	20	

จากปัจจัยที่สัมพันธ์กับการรอดและการเสียชีวิตของทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อยมากข้างต้น เมื่อนำมาวิเคราะห์ต่อความเสี่ยงในการเสียชีวิตพร้อมกันโดย multiple logistic regression (ตารางที่ 7) พบว่าทุกปัจจัยมีความสัมพันธ์กับการความเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้น การวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงที่เป็นสาเหตุหลักต่อการเสียชีวิตของทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อยมากตามลำดับ ได้แก่ Apgar score ที่ 1 นาที ≤ 5 (OR = 5.12 ,

95% CI: 2.31 - 13.45) ตามด้วยการที่มารดาคลอดก่อนคลอด (OR = 3.80; 95% CI: 1.45 - 8.47) และ respiratory distress syndrome (OR = 3.54; 95% CI: 1.57 - 4.15) นอกจากนี้ น้ำหนักแรกเกิด Apgar score ที่ 5 นาที ≤ 5 การส่งต่อมาจากโรงพยาบาลอื่น ภาวะ hypothermia และการใช้เครื่องช่วยหายใจ 1 - 20 วัน ก็สัมพันธ์กับความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นเช่นกัน (ตารางที่ 7)

ตารางที่ 7 ปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตของทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อยมาก†

ลักษณะของทารก	รอดชีวิต (N = 29)	%	เสียชีวิต (N = 12)	%	OR (95%CI)	P-value*
Birth weight (gms) 500 - 749	1	20.0	4	80.0	2.17 (1.64, 2.87)	< 0.001
GA ≤ 28 wks	3	25.0	9	75.0	2.19 (1.67, 2.88)	< 0.001
Apgar score ที่ 1 นาที ≤ 5	6	50.0	6	50.0	5.12 (2.31, 13.45)	0.040
Apgar score ที่ 5 นาที ≤ 5	1	33.3	2	66.7	2.02 (1.09, 7.48)	0.030
ส่งต่อมาจากโรงพยาบาลอื่น	3	50.0	3	50.0	2.51 (1.09, 2.08)	0.020
Hypothermia (body temp. < 36.5)	18	60.0	12	40.0	2.18 (1.51, 3.13)	< 0.001
มารดาคลอดก่อนคลอด	18	67.4	10	32.6	3.80 (1.45, 8.47)	< 0.030
On ventilator 1 - 20 วัน	12	36.4	11	63.6	2.12 (1.42, 3.16)	0.003
Respiratory distress syndrome	20	62.5	12	37.5	3.54 (1.57, 4.15)	0.030

† ทดสอบโดย multiple logistic regression

* เกณฑ์ระดับนัยสำคัญที่ $P < 0.05$

อภิปรายผลการวิจัย

จากการศึกษาพบว่า อัตราการรอดชีวิตของทารกน้ำหนักน้อยมากเท่ากับร้อยละ 70.7 อัตราการเสียชีวิตร้อยละ 29.3 แสดงให้เห็นว่าทารกน้ำหนักน้อยมากมีอัตราการเสียชีวิตค่อนข้างสูงเกือบร้อยละ 30 นอกจากนี้ในการศึกษานี้ยังแสดงให้เห็นถึงปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับอัตราการเสียชีวิตคือน้ำหนักแรกเกิดของทารก รวมถึงอายุครรภ์ ที่เพิ่มขึ้นทำให้อัตราการเสียชีวิตของทารกลดลง คะแนน Apgar score ที่ 1 นาที และที่ 5 นาที ≤ 5 ก็เป็นอีกภาวะหนึ่งของปัจจัยเสี่ยงส่วนการส่งต่อมาจากโรงพยาบาลอื่นเป็นปัจจัยเสี่ยงอาจจะเป็นเพราะว่าใช้เวลานานกว่าทารกจะมาถึงโรงพยาบาล ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ เช่น การหายใจไม่พอ อุณหภูมิร่างกายต่ำ ซึ่งสอดคล้องกับภาวะอุณหภูมิแรกแร้งกายต่ำ ก็

เป็นอีกหนึ่งปัจจัยเสี่ยงของอัตราการเสียชีวิตของทารกน้ำหนักน้อยมาก และรวมถึงภาวะของมารดาที่มีเลือดออกก่อนคลอด และการใช้เครื่องช่วยหายใจ ก็เป็นอีกปัจจัยที่ปัจจัยเสี่ยงอัตราการเสียชีวิต รวมถึงทารกที่มีภาวะ respiratory distress syndrome ด้วย โดยในการศึกษานี้ อัตราการรอดชีวิตใกล้เคียงกับการศึกษาของหลายการศึกษา^{3,22-27} แต่ทารกที่มีน้ำหนักน้อยกว่า 1000 กรัม มีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 25 ซึ่งต่ำกว่ารายงานของ Philip²⁶, Rapisard²⁷ และ Keith²⁸ โดยที่ทารกมีน้ำหนักน้อยกว่า 750 กรัม มีรอดชีวิต 1 ราย น้ำหนัก 750 – 999 กรัม มีรอดอีก 1 ราย ต่างจากรายงานของ Huw และคณะ²⁹ ซึ่งได้รายงานอัตราการรอดชีวิตในทารกที่มีน้ำหนักน้อยกว่า 600 กรัม ร้อยละ 45 และน้ำหนักมากกว่า 1,200 กรัม

ร้อยละ 95 เมื่อจำแนกตามอายุครรภ์ มีอัตราการรอดชีวิต ร้อยละ 14 ที่อายุครรภ์ที่ 22 สัปดาห์ และมากกว่าร้อยละ 93 ที่อายุครรภ์ เท่ากับ 28 สัปดาห์ หรือมากกว่า ส่วนในการศึกษานี้ อายุ < 26 สัปดาห์ รอด 1 ราย คิดเป็นร้อยละ 20 อายุครรภ์ 27 – 28 สัปดาห์ รอด 2 ราย คิดเป็น ร้อยละ 28.5 ในขณะที่ Tsou¹¹ และคณะรายงานในประเทศไต้หวัน ถึงอัตราการรอดชีวิตของทารก extremely low birth weight ร้อยละ 49.2 และ ร้อยละ 35.3 ที่อายุครรภ์น้อยกว่าหรือเท่ากับ 26 สัปดาห์

ในการศึกษานี้ พบว่าอัตราการรอดชีวิตน้อยกว่า การศึกษาในบางประเทศ สาเหตุการณตายสูงสุด คือ RDS ทารกที่เสียชีวิต ทั้ง 12 คนเป็น RDS ทั้งหมด ซึ่งอาจจะสัมพันธ์กับอัตราการใช้ steroid ก่อนคลอด ที่ใช้ค่อนข้างน้อยมาก (ร้อยละ 9.7) ในขณะนั้นการศึกษาของ Huw²⁹ และ Tsou¹¹ ใช้ร้อยละ 70 และ 52.9 ตามลำดับ นอกจากนี้ ยังไม่มีการใช้ exogenous surfactant ในการศึกษาได้เลย เนื่องจากราคาค่อนข้างสูง³⁰ Joba และคณะ รายงานว่า การใช้ exogenous surfactant ร่วมกับ antenatal steroid จะช่วยลดความรุนแรงของ RDS ได้ ในปัจจุบันนี้ได้มีการนำเครื่องมือชนิดใหม่มาช่วยดูแลทารกที่มีปัญหาการหายใจ เช่น high frequency oscillatory³¹ nitric oxide³² partial liquid ventilation³³ ในการรักษา persistent pulmonary hypertension of new born แต่ยังไม่มีการใช้ในการศึกษานี้

สาเหตุของการเสียชีวิตที่พบบรองลงมาคือ sepsis (ร้อยละ 41.7) โดยส่วนใหญ่วินิจฉัยจากอาการทางคลินิก โดยพบเชื้อจาก hemoculture 3 ราย (ร้อยละ 7.3) ส่วนใหญ่เป็นเชื้อในโรงพยาบาลและเชื้อดื้อยาหลายตัว พบ MRSA, Klebsiella pneumoniae และ ESBL ซึ่งคล้ายกับการศึกษาของ Yeawลักษณะ จริยพงศ์ไพบุลย์ และกาญจนา ปรีดิศรีพิพัฒน์²³ ซึ่งข้อค้นพบนี้ ทำให้ต้องย้ำการตรวจเข้มงวดเรื่องการล้างมือ เทคนิคการปลอดเชื้อ และการทำหัตถการต่าง ๆ เนื่องจากทารกกลุ่มนี้เสี่ยงต่อการติดเชื้อสูงมาก การป้องกันการติดเชื้อจะช่วยลดจำนวนวันนอนในโรงพยาบาล ลดการใช้จ่ายปฎิชีวนะที่มีราคาแพง ทำให้ลดค่าใช้จ่ายได้มาก

ทารกที่มีภาวะ birth asphyxia มักจะทำให้การพยากรณ์ เลวลงและมีผลต่อการพัฒนาของสมอง จากการศึกษาของ Forblad³⁵ พบว่าคะแนน Apgar score ที่ 1, 5, 10 นาที จะสัมพันธ์กับการรอดชีวิต โดยไม่มีผลต่อการพัฒนาสมอง โดยคะแนนที่ 5 นาที มีความสัมพันธ์มากที่สุด เช่นเดียวกับการศึกษานี้พบว่า คะแนน Apgar score ที่ 1 และ 5 นาที ≤ 5 มีความสัมพันธ์กับปัจจัยเสี่ยงของอัตราการตายของทารกน้ำหนักตัวน้อย เพราะฉะนั้น การดูแลไม่ให้เกิดภาวะ birth asphyxia จึงเป็นสิ่งสำคัญ ซึ่งจะเน้นการดูแลตั้งแต่ทารกอยู่ใน

ครรภ์มารดา ฉะนั้น การดูแลฝากครรภ์ที่มีประสิทธิภาพจึงมีความสำคัญ ในการศึกษา การฝากครรภ์ที่โรงพยาบาล นครนายก ให้ผลไม่แตกต่างกับการฝากครรภ์ที่อื่น

การส่งต่อมาจากโรงพยาบาลอื่นเป็นปัจจัยเสี่ยงต่ออัตรา การตายของทารก อาจจะทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อน คือ อุณหภูมิร่างกายต่ำ ซึ่งสัมพันธ์กับการส่งต่อมาจากที่อื่น ซึ่งต้องใช้เวลาในการส่งต่อ Laptook และคณะ รายงานว่า อัตราการตายจะเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 28 ทุก 1 °C ของอุณหภูมิร่างกายที่ลดลง³⁶ บุคลากรทางการแพทย์ควรให้ความสำคัญในการรักษาอุณหภูมิของทารก โดยเฉพาะการทำหัตถการต่าง ๆ นั้น การเปิดตู้อบบ่อย ๆ จะทำให้อุณหภูมิร่างกายต่ำ ลงได้ การส่งต่อทารกระหว่างสถานพยาบาล ควรให้ความอบอุ่นแก่ทารก ซึ่งสามารถทำได้ เช่น ใช้ถุงหุ้มฟองหุ้มตัวทารก ซึ่งแนะนำโดยอาจารย์เกรียงศักดิ์ จีระแพทย์ ซึ่งต้นทุนต่ำ แต่ได้ประสิทธิภาพดี ถ้าหากรักษาอุณหภูมิร่างกายได้ จะช่วยลดค่าใช้จ่ายในการรักษาลงได้มาก ทารกที่มารดามีเลือดออกก่อนคลอดเป็นปัจจัยหนึ่งที่มีความสำคัญต่ออัตราการตายของทารก ฉะนั้น การฝากครรภ์ที่มีประสิทธิภาพมีส่วนสำคัญที่จะลดภาวะแทรกซ้อนของมารดาได้

ทารกที่ใช้เครื่องช่วยหายใจมีอัตราการเสียชีวิตสูง อาจเนื่องจากความต้อของเครื่องมือที่ใช้ในการรักษา หรือความชำนาญในการใช้เครื่องช่วยหายใจของบุคลากรหรือปริมาณบุคลากรไม่เพียงพอในการดูแลเครื่องช่วยหายใจ ทำให้อัตราตายของทารกที่ใช้เครื่องช่วยหายใจอยู่ในเกณฑ์สูง ส่วนปัจจัยอื่น ๆ เช่น เพศ มีรายงานว่า เพศชาย มีอัตราตายสูงมากกว่า เพศหญิง^{37,38} ซึ่งการศึกษานี้ พบว่าเพศหญิงและเพศชายไม่มีความแตกต่างกัน ทั้งนี้ ไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัดว่าเหตุใดเพศชายมีอัตราการเสียชีวิตมากกว่าเพศหญิง โดยระบบฮอร์โมนที่แตกต่างกันอาจมีผลต่อการเจริญเติบโตของอวัยวะต่าง ๆ ในเพศชายได้มากกว่าเพศหญิง Tyoson และคณะ³⁹ รายงานว่า SGA ไม่ได้เป็นปัจจัยเสี่ยง ซึ่งต่างจาก Starfield และคณะ⁴⁰ ที่ รายงานว่า SGA มีอัตราการเสียชีวิตน้อยกว่า AGA ส่วนการศึกษานี้ SGA ไม่ได้เป็นปัจจัยเสี่ยงของอัตราการเสียชีวิต ปัจจัยอื่น ๆ เช่น อายุมารดา วิธีการคลอดโดยการให้ steroid ก่อนคลอด ผลการวิเคราะห์ไม่มีความแตกต่างกันแต่อย่างใด

สรุป

อัตราการเสียชีวิตของทารกน้ำหนักตัวน้อยมากในการศึกษานี้ใกล้เคียงกับรายงานอื่น ๆ แต่ทารกที่มีน้ำหนักตัวแรกเกิดต่ำกว่า 1000 กรัม และอายุครรภ์น้อยกว่า 28 สัปดาห์ มีอัตราการรอดชีวิตต่ำ เมื่อเทียบกับการศึกษาจากต่างประเทศ แต่ถ้าเทียบกับการศึกษาในประเทศพบว่า

ใกล้เคียงกัน ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการเสียชีวิตในการศึกษานี้ มีดังนี้คือ น้ำหนักแรกเกิดน้อยมาก (< 750 กรัม) อายุครรภ์ คะแนน Apgar score ที่ 1 นาที และที่ 5 ≤ 5 อุณหภูมิแรกรับ < 36.5 °C การส่งต่อมาจากโรงพยาบาลอื่น มารดามีเลือดออกก่อนคลอด รวมทั้งการใส่เครื่องช่วยหายใจ และทารกที่มีภาวะ respiratory distress syndrome จากข้อมูลดังกล่าวมีประโยชน์คือ ควรจะต้องมีการปรับปรุงมาตรฐานการดูแลรักษา ตั้งแต่การฝากครรภ์ให้มีประสิทธิภาพ เพื่อป้องกันการเกิด birth asphyxia การทำให้อายุครรภ์ของมารดาเพิ่มขึ้น ซึ่งเป็นผลจากการดูแลก่อนคลอด การดูแลการส่งต่อที่มีมาตรฐานและรวดเร็ว การให้ความรู้แก่บุคลากรเพิ่มขึ้นในการป้องกันอุณหภูมิกายที่ต่ำลง และการป้องกันการแพร่กระจายเชื้อทำให้เกิด sepsis ได้ นอกจากนี้ ยังต้องปรับปรุงเครื่องมือ และอุปกรณ์ให้ทันสมัยมากยิ่งขึ้น รวมทั้งเพิ่มพูนความรู้ความชำนาญในการใช้เครื่องมือที่ซับซ้อน เช่น เครื่องช่วยหายใจให้มากขึ้น เพื่อลดอัตราการเสียชีวิต และภาวะแทรกซ้อนของทารกน้ำหนักน้อยมาก โดยเฉพาะทารกที่มีน้ำหนัก ต่ำกว่า 1000 กรัม

เอกสารอ้างอิง

- Hack M, Merckatz JR, Jones PK, Fanaroff AA. Changing trends of neonatal and postnatal deaths in very low birth weight infants. *Am J Obstet Gynecol* 1980;137:797- 800.
- Mc Cormick MC, Gortmaker SL, Sobol AM. Very low birth weight children: behavior problem and school difficulty in a national sample. *J Pediatr* 1990;117:687-693.
- Hack M, Wright LL, Shankarun S, et al. Very low birth weight outcomes of the Neonatal Institute of Child Health and Human Development Neonatal Network, November 1989 to October 1990. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:457-464.
- Ross G, Lipper EG, Auld PA. Educational status and school related abilities of very low birth weight premature children. *Pediatrics* 1991;88:1125-1134.
- Ross G, Lipper EG, Auld PA. Social competence and behavior problems in premature children at school age. *Pediatrics* 1990;89:391-397.
- เกรียงศักดิ์ จีระแพทย์. เกณฑ์การประเมินลูกเกิดรอด แม่ปลอดภัย. กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข. นนทบุรี. 2541.
- วีณา จีระแพทย์, เกรียงศักดิ์ จีระแพทย์. หลักการดูแลทารกแรกเกิดขั้นพื้นฐาน. กรุงเทพฯ. โรงพิมพ์องค์การสงเคราะห์ทหารผ่านศึก, 2545: น.26-31.
- American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynecologists. Guidelines for perinatal care. 4th ed. Washington, D.C. 1997: p.158-9.
- Izatt SD. Care of the newborn. In: Fanaroff AA, Martin RJ (eds.). Neonatal-perinatal medicine-diseases of the fetus and infant. 7th ed. St. Louis. Mosby, 2002: p.450-459
- Izatt Sd. Skin care. In: Cloherty JP, Stark AR (eds.). Manual of neonatal care. 4th ed. Philadelphia. Lippincott-Ravein Publishers, 1997: p.633-642.
- Tsou KI, Tsao PN. The morbidity and survival of very-low-birth-weight infants in Taiwan. *Acta Paediatr Taiwan* 2003;44:349-355.
- Buckmaster AG, Wright IM, Arnold G, Henderson-Smart DJ. Practice variation in initial management and transfer thresholds for infants with respiratory distress in Australian hospitals. Who should write the guideline?. *J Paediatr Child Health* 2007;43:469-475.
- Hamilton KE, Redshaw ME, Tarnow-Mordiw. Nurse staffing in relation to risk-adjusted mortality in neonatal care. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2007;92:F99-F103.
- Hillemeier MM, Weisman CS, Chase GA, Dyer AM. Individual and community predictors of preterm birth and low birthweight along the rural-urban continuum in central Pennsylvania. *J Rural Health* 2007;23:42-48.
- Kramer WB, Saade GR, et al. Neonatal outcome of active perinatal management of the very premature infant between 23 and 27 weeks gestation. *J Perinatol* 1997;17:439-443.
- American Academy of Pediatrics, American college of Obstetricians and Gynecologists. Use and abuse of Apgar score, ACOG Committee opinion 174. Elk Grove Village, Illinois, AAP, Washington, DC, ACOG, 1996.
- Ballard JL, Novak KK, Denver M. A simplified score for assessment of fetal maturation in new-born infants. *J Pediatr* 1979;95:769-774.
- Battaglia FC, Lubchenco LC. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J pediatr* 1967 ; 71 : 159-163.
- Whitsett JA. Respiratory distress syndrome In: Avery GB (ed.). Neonatology: Pathophysiology and

- management of newborn. Philadelphia. JB Lippincott Co., 1999: p.492-494.
20. Davis JM, Rosenfeld WN. Chronic lung disease. In: Avery GB (ed.). Neonatology: Pathophysiology and management of the newborn. Philadelphia. JB Lippincott Co., 1999: p.509-527.
 21. Ball MJ, Ternberg JL, Feign RD, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis: Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978;187:1-7.
 22. สมชาย เล้าห้อยวัฒนา. อัตราเสียชีวิตและปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิตในทารกน้ำหนักน้อยมากในโรงพยาบาลนครพิงค์ จังหวัดเชียงใหม่. *วารสารกุมารเวชศาสตร์* 2549;45:44-51.
 23. ยาวลักษณ์ จริยพงศ์ไพบูลย์, กาญจนา ปรีดีศรีพิพัฒน์. ปัจจัยเสี่ยงและอัตราการเสียชีวิตของทารกน้ำหนักแรกเกิดน้อยมากในโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์. *วารสารกุมารเวชศาสตร์* 2550;48:198-204.
 24. ปณิดา ลากเจริญวงศ์, แสงแข ชำนาญกิจ, พรพัฒน์ รัตมีมารีย์, ปรียาพันธ์ แสงอรุณ. อัตราการตายและภาวะแทรกซ้อนของทารกน้ำหนักน้อยมาก และทารกคลอดก่อนกำหนดอายุครรภ์น้อยกว่า 33 สัปดาห์ในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า. *เวชศาสตร์แพทยทหารบก* 2545;55:250-210.
 25. รสสุคนธ์ เจริญสัตย์ศิริ, สุภาภรณ์ สมหล่อ. การปริมาตรทารกน้ำหนักตัวน้อยมากที่โรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรีในช่วงสี่ปีของการเริ่มสหราชวาระใหม่. *วารสารศูนย์การศึกษาแพทยศาสตร์คลินิก โรงพยาบาลพระปกเกล้า* 2547;21:175-183.
 26. Philip AGS. Neonatal mortality rate: Is further improvement possible? *J Pediatr* 1995;126:427-433.
 27. Rapisard G, Donzelli GP, Frosini R, Campa L. Arterial catheters and retinopathy of prematurity risk: need for a multi center controlled trial. *Pediatrics* 1993;92:740-741.
 28. Keith CG, Doyle LW. Retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 1995;95: 42-45.
 29. Huw PJ, Karuri S, Gronin CMG, et al. Actuarial survival of a large Canadian cohort of preterm infants. *BMC Pediatr* 2005;5:40.
 30. The OSIRIS Collaborative Group. Early versus delayed neonatal administration of synthetic surfactant. The judgments of OSIRIS. *Lancet* 1992;340:349.
 31. Gerstmann DR, Miston SD, Stoddard RS, et al. The Provo Multicenter early high frequency oscillatory ventilation trial: improve pulmonary and clinical outcome in respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1996;98: 1044-1057.
 32. Day RW, Lynch JM, White US, Ward RM. Acute response to inhaled nitric oxide in newborn with respiratory failure and pulmonary hypertension. *Pediatrics* 1996;98:695:698-705.
 33. Leach CL, Grendspan JS, Rubenstein SD, et al. Partial liquid ventilation with perflubron in premature infants with severe respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1996;98:698-705.
 34. Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, et al. Late onset sepsis in very low birth weight neonates. A report from the national Institute of child health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr* 1996; 129:63-71.
 35. Forsblad K, Kallen K, Marsal K, Hellstrom-Westas L. Apgar score predicts short-term outcome in infants born at 25 gestational weeks. *Acta Paediatr* 2007;96:166-171.
 36. Laptook AR, Salhab W, Bhaskar B. Admission temperature of low birth weight infants: predictors and associated morbidities. *Pediatrics* 2007;119:e643-649. (Epub 2007, Feb 12)
 37. Horbar JD, Onsted L, Wright E. Predicting mortality risk for infants weight: Predicting mortality risk for infants weighing 501 to 1500 gram at birth: A National Institutes of Health Neonatal Research Network report. *Crit Care Med* 1993;21:12-18.
 38. Phelps DL, Brown DR, Lung B, et al. 28 Day survival rates of 6679 neonates with birth weight of 1250 grams or less. *Pediatrics* 1991;87:7-17.
 39. Tyson JE, Kennedy U, Broyles S, Rosenfeld CK. The small for gestational age infants: Accelerated or delayed pulmonary maturation? increased or decreased survival? *Pediatrics* 1995;95:534-538.
 40. Starfield B, Shapiro SMC, Cormick M, Bross D. Mortality and morbidity in infants with intrauterine growth retardation. *Pediatrics* 1982;101:978-983.